

# 全国药品集中采购中选口服调释制剂的药学研究分析

司晓菲<sup>1</sup>, 韩云川<sup>1</sup>, 李武超<sup>2</sup>, 陈思<sup>1</sup>, 朱月<sup>1</sup>, 姜典卓<sup>1\*</sup> (1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100044)

**摘要** 目的: 为进一步加快口服调释类仿制制剂的药学研究提供参考。方法: 通过汇总统计全国药品集中采购中选的口服调释制剂情况, 结合文献、专利调研和目前申报品种情况, 重点分析了部分品种特殊研究项目的技术要求, 从而提出仿制制剂相应的药学研究考虑。结果与结论: 与普通常释制剂相比, 仿制口服调释制剂的药学研究难度较大, 需对使用的参比制剂深入剖析, 并结合品种特性等进行全面药学研究, 从而保证仿制制剂与参比制剂的质量和疗效一致性。

**关键词:** 药品集中采购; 口服调释制剂; 仿制药; 技术要求; 参比制剂

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)03-0273-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.03.006

## Pharmaceutical Research and Analysis of Selected Modified-release Oral Formulations in National Centralized Drug Procurement

Si Xiaofei<sup>1</sup>, Han Yunchuan<sup>1</sup>, Li Wuchao<sup>2</sup>, Chen Si<sup>1</sup>, Zhu Yue<sup>1</sup>, Jiang Dianzhuo<sup>1\*</sup> (1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044, China)

**Abstract Objective:** To provide references for further accelerating the pharmaceutical study of generic modified-release oral formulations. **Methods:** Based on the summary and statistics of selected modified-release oral formulations in national centralized drug procurement, combined with literature, patent investigation and current application of drugs, the technical requirements of special research projects of some drugs were analyzed, and the pharmaceutical research considerations of generic preparations were put forward. **Results and Conclusion:** Compared with common immediate-release formulations, it is more difficult to conduct pharmaceutical research on generic modified-release oral formulations. Therefore, it is necessary to conduct in-depth analysis of reference preparations and comprehensive CMC study based on drug characteristics, so as to ensure the consistency of quality and efficacy of generic preparations and reference preparations.

**Keywords:** national centralized drug procurement; modified-release oral formulations; generic drugs; technical requirement; reference drug

我国药品采购制度的主要发展阶段可以概括为统购统销、分散采购为主和集中采购等阶段<sup>[1]</sup>。2019年1月,国务院办公厅发布《国家组织药品集中采购和使用试点方案》,国家药品集中带量采购开始在11个城市率先试点,对通过质量和疗效一致性评价的仿制药进行遴选。全国药品集中采购会产生多个联动效应,包括提质降价、推动药品行业转型升级、医疗保障减负增效和提高医保资金使用效率等<sup>[2]</sup>。目前,国家组织的药品集中采购逐步向制度化和常态化迈进,并取得了良好的效果。

截至2021年6月28日,国家医疗保障局总计公布了五批国家药品集中采购中选结果。笔者根据国家医疗保障局的公开信息进行统计分析(表1),五批中选药品的品种数共计218种,药品价格平均降幅达50%以上,品种剂型丰富,涵盖常见病、慢性病及重大疾病用药等。各批统计结果显示口服调释制剂逐渐纳入集中采购中。

与普通口服常释制剂相比,口服调释制剂可以改变活性物质释药速度和/或部位,一定程度上降低给药频率、减少血药浓度波动和副作用。随着我国制药工业技术水平的提高,口服调释制剂逐渐成为仿制药研发的热点。本文将着重对国家药品集中采购中选的调释剂品种,以释药机理分类,选取

代表性药物的药学研究进行分析,以期为此类仿制制剂研究提供参考。

## 1 国家药品集中采购中选的调释制剂

根据《中国药典》四部“9013缓释、控释和迟释制剂指导原则”剂型分类,缓释、控释和迟释制剂均属于调释制剂。国家药品集中采购时采取《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》(简称《药品目录》)中合并归类的剂型方式,对肠溶制剂的分类与《中国药典》略有差别。《药品目录》指出西药剂型以《中国药典》“制剂通则”为基础进行合并归类处理,将肠溶片和肠溶胶囊合并归类为口服常释剂型,《药品目录》中的缓释控释剂型包括缓释片、缓释包衣片、控释片、缓释胶囊、控释胶囊。而本文将按照《中国药典》中的剂型分类对调释制剂进行分析。

笔者根据上海阳光采购信息网公布的信息进行统计,截至2021年6月28日,共有五批集采结果,涉及13种口服缓释控释制剂(11个活性成分)、5种口服迟释制剂(4个活性成分),统计时不包含规格信息;主要涉及循环系统、消化系统、精神障碍、内分泌系统、风湿免疫、肾脏/泌尿系统等多个适应症药物,见表2。

表1 5批国家药品集中采购中选药品情况统计

中选结果通知时间	集中采购批次	中选药品品种数	药价平均降幅	最高降幅
2018年12月17日	第一批(“4+7”试点)	25	52%	96%
2020年1月21日	第二批	32	53%	93%
2020年8月24日	第三批	55	53%	95%
2021年2月8日	第四批	45	52%	96%
2021年6月28日	第五批	61	56%	98%
共计		218		

表2 5批\*国家药品集中采购中选调释制剂信息

编号	批次	药品通用名	规格	适应症分类	类别	BCS分类(来源)
1	第二批	盐酸曲美他嗪缓释片	35mg	循环系统疾病药物	抗心绞痛药	Ⅲ (tsrlinc网站)
2	第三批	奥美拉唑肠溶胶囊	10mg、20mg	消化系统疾病药物	质子泵抑制药	Ⅱ (NICHD和FDA归纳)
3		布洛芬缓释胶囊	0.3g	风湿性疾病及免疫药物	解热镇痛、非甾体抗炎药	Ⅱ (tsrlinc网站、NICHD和FDA归纳)
4		盐酸二甲双胍缓释片	0.5g	内分泌系统药物	降血糖药	Ⅲ (tsrlinc网站、NICHD和FDA归纳)
5		盐酸坦索罗辛缓释胶囊	0.2mg	肾脏/泌尿系统疾病药物	$\alpha_1$ 肾上腺素受体阻断剂	/
6	第四批	艾司奥美拉唑镁肠溶片	20mg	消化系统疾病药物	质子泵抑制药	Ⅲ (NICHD和FDA归纳)
7		艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊	20mg	消化系统疾病药物	质子泵抑制药	Ⅲ (NICHD和FDA归纳)
8		盐酸度洛西汀肠溶胶囊	20mg、60mg	精神障碍疾病药物	抗抑郁药	Ⅱ (NICHD和FDA归纳)
9		格列齐特缓释片	30mg	内分泌系统药物	降血糖药	Ⅱ (BDDCS)
10		富马酸喹硫平缓释片	50mg、200mg	精神障碍疾病药物	抗精神病药	Ⅱ (FDA审评报告)
11		泮托拉唑钠肠溶片	40mg	消化系统疾病药物	消化系统用药	Ⅲ (NICHD和FDA归纳)
12		盐酸普拉克索缓释片	0.375mg	精神系统疾病药物	抗帕金森病药	Ⅰ (FDA审评报告)
13	第五批	单硝酸异山梨酯缓释胶囊	40mg、50mg	循环系统疾病药物	血管舒张药	Ⅰ (BDDCS)
14		单硝酸异山梨酯缓释片	40mg	循环系统疾病药物	血管舒张药	Ⅰ (BDDCS)
15		格列吡嗪控释片	5mg	内分泌系统药物	降血糖药	Ⅱ (tsrlinc网站、NICHD和FDA归纳)
16		氯化钾缓释片	0.5g	电解质药物	电解质补充药	Ⅰ (NICHD和FDA归纳)
17		盐酸文拉法辛缓释胶囊	75mg	精神障碍疾病药物	抗抑郁药	Ⅰ (NICHD和FDA归纳)
18		盐酸文拉法辛缓释片	75mg	精神障碍疾病药物	抗抑郁药	Ⅰ (NICHD和FDA归纳)

注：\*第一批中无调释制剂，故在此表中未列出。

## 2 中选调释制剂的共性分析

### 2.1 部分品种申报集中

经查阅国家药品监督管理局药品审评中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 受理公开信息, 多个品种一致性评价申报企业超过10家以上, 上述品种包括已经集采中选的盐酸二甲双胍缓释片、盐酸普拉克索缓释片、布洛芬缓释胶囊、盐酸曲美他嗪缓释片等。

### 2.2 参比制剂信息

经查阅CDE发布的《化学仿制药参比制剂目

录》(截至2021年7月共43批), 集采中选产品均已公布参比制剂, 不同产品的参比制剂类型涵盖原研进口产品、未进口原研产品(美国橙皮书、欧盟上市)和原研地产化产品等多种参比制剂。例如第四批集采中富马酸喹硫平缓释片集采规格包含50mg和200mg这2个规格, 而参比制剂目录中收录未进口原研产品(美国橙皮书、欧盟上市, 5个规格)和原研进口产品(4个规格)。

### 2.3 BCS分类和晶型信息

生物药剂学分类系统 (Biopharmaceutics

Classification System, BCS) 是一种基于药物活性成分的水溶性和肠道渗透性将药品分类的科学方法。BCS 将药物活性成分分为四类: I类(高溶解性, 高渗透性)、II类(低溶解性, 高渗透性)、III类(高溶解性, 低渗透性)和IV类(低溶解性, 低渗透性)。BCS分类可以通过文献进行查询, 包括查询相应品种的美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA) 审评报告、基于药物体内处置的生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System, BDDCS)、美国国家儿童健康和人类发展研究所(National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) 和FDA研究归纳的报告等。针对BCS II类药物, 例如富马酸喹硫平、盐酸度洛西汀、格列吡嗪、布洛芬等, 原料药粒径对制剂的溶出和生物利用度可能有影响。可以通过考察粒径对制剂溶出等的影响, 结合试验结果制定合理的粒径内控标准(如粒径三级控制D10/D50/D90), 明确粒径的检验方法并提供相应的粒径方法学验证资料。

针对多晶型的药物, 例如盐酸文拉法辛、泮托拉唑钠、格列吡嗪等, 通常需要对晶型进行确认研究, 同时关注制剂工艺过程是否对晶型产生影响、放置过程中晶型是否发生变化。如果原研产品专利已过期, 建议仿制制剂尽可能地采用与参比制剂相同的晶型进行开发<sup>[3]</sup>。

### 3 代表性品种药学分析

按释药机理和制备工艺等对中选的部分代表性调释制剂进行分析, 并针对其中一些特殊注意的问题进行讨论。

#### 3.1 渗透泵型控释片

渗透泵型控释片通常由片芯和半透膜包衣等组成, 半透膜上有释药小孔。渗透泵型控释片一般分为单层渗透泵片、多层渗透泵片等, 通常多层渗透泵片更适用于输送低溶解性药物<sup>[4]</sup>。片芯处方的辅料含渗透压调节物质, 水性环境下通过渗透压调节物质的推动, 使药物从释药小孔缓慢释放。渗透泵制剂处方中的渗透剂等对溶出影响较大, 工艺中半透膜包衣、激光打孔等工艺参数也均需进行着重研究, 并拟定合理的控制范围。通常溶出度控制为渗透泵型控释片的一个关注点, 在建立溶出度方法时可以参考已有国家标准方法进行优化, 同时结合《化学药品口服缓释制剂药学研究技术指导原则》

设定取样点和限度, 此类控释片也可以对一定时间的平均释药速度进行控制。

以盐酸文拉法辛缓释片(商品名Venlafaxine Hydrochloride)为例, 经查阅FDA公布的参比制剂的说明书<sup>[5]</sup>和审评报告<sup>[6]</sup>, 显示其为单层渗透泵型缓释片。此制剂通过渗透压调节可以使文拉法辛以可控的速度释放24小时。FDA审评报告中其组成示意图显示缓释片包括片芯和半透膜, 在药片一侧的半透膜上有一个精确的释药小孔。当药物通过胃肠道时, 水通过半透膜进入片芯内形成压力, 药物溶解(盐酸文拉法辛为高溶解性)且渗透压调节物质膨胀, 使内容物从小孔中释放出来。一般情况下药物释放的速度与pH值或胃肠蠕动无关。其专利(US20070077301)<sup>[7]</sup>的实施例中包含片芯的湿法制粒工艺。国外已上市多个仿制药, 通过欧洲非集中审评程序已批准上市的仿制药盐酸文拉法辛缓释片(Venlafaxin AbZ)<sup>[8]</sup>的公开审评报告显示生产工艺包括过筛、预混、制粒、湿法研磨、干燥、干法研磨、总混、压片、包衣A(渗透)、激光打孔、包衣B和包装工序, 对半透膜包衣、激光打孔步骤进行了讨论, 并提供了制造工艺参数和过程控制参数。

另外, 格列吡嗪控释片(商品名Glucotrol XL)为双层渗透泵控释片。FDA公布的说明书<sup>[9]</sup>显示其由含渗透压活性物质的片芯和半透膜组成, 片芯中的辅料包括聚氧乙烯、羟丙甲纤维素、氧化铁、硬脂酸镁、乙基纤维素、聚乙二醇等。片芯包括药物层和推动层, 推动层中采用聚氧乙烯为主要的渗透压调节物质。当水通过半透膜进入片芯时, 推动层渗透压调节物质膨胀, 进而推动药物层中内容物(格列吡嗪为低溶解性)从小孔中释放出来。药物释放依赖于片芯与胃肠液的渗透梯度, 药片在胃肠道保持完整形态通过粪便排出体外。

#### 3.2 亲水凝胶骨架缓释片

亲水凝胶骨架片通常需要对凝胶骨架缓释材料进行筛选。羟丙甲纤维素作为常见的骨架材料, 不同型号的羟基丙氧基和甲氧基取代比、黏度、粒径有较大差别, 可以结合体外释药情况进行筛选, 并对缓控释材料的型号进行明确, 内控标准中建议对黏度、粒径等指标进行控制。

以盐酸曲美他嗪缓释片(商品名Vastarel)为例, 法国国家药品和保健产品安全机构(ANSM)

公布的参比制剂说明书<sup>[10]</sup>显示其辅料包括二水合磷酸氢钙、羟丙甲纤维素、聚维酮、无水胶态二氧化硅、硬脂酸镁、聚乙二醇6000等。原研专利(CN1302663A)<sup>[11]</sup>显示其为亲水凝胶片,优选羟丙甲纤维素占片重25%~50%,优选黏度为4000 cP,提供了各种辅料的比例情况。此专利显示产品的生产工艺可以选择湿法制粒工艺。盐酸曲美他嗪为BCS III类,在不同pH溶出介质中的溶解度均可达到 $1\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上,一般情况下原料药过筛预处理或原料粒径在一定范围内对制剂的溶出影响较小。亲水凝胶骨架缓释片的制剂释放通常包括表面药物溶出、水溶性药物通过凝胶向外扩散和骨架溶蚀至完全释放等过程。处方中缓释材料对制剂释放快慢有较显著影响,可以参考参比制剂选择相同或相似释放机理的缓释基质。

以盐酸普拉克索缓释片(商品名Mirapex ER)为例,FDA公布的参比制剂说明书<sup>[12]</sup>显示其辅料包括羟丙甲纤维素、玉米淀粉、卡波姆、无水胶态二氧化硅和硬脂酸镁。此品种为小规格产品,主药盐酸普拉克索的含量低(规格0.375 mg)。考虑到原料药的粒径可能对制剂含量、均匀度等产生影响,需酌情对原料药的粒径进行控制,比如可以将原料药进行研磨等预处理;另外,中间体的含量均匀度需着重进行验证。原研专利(CN101005830A)<sup>[13]</sup>显示其中的基质可以包含中性水溶胀性聚合物(优选羟丙甲纤维素)和阴离子水溶胀性聚合物(优选丙烯酸聚合物卡波姆),通过调节处方进而获得不同的释放特性。在此专利中,当处方包含阴离子水溶胀性聚合物情况时,释放特性受pH和阴离子水溶胀性聚合物用量(比例)等的影响。丙烯酸聚合物用量一定时,在 $\text{pH}<4.5$ 范围时药物释放更快,在 $4.5<\text{pH}<7.5$ 范围时丙烯酸聚合物可以更大程度地溶胀,药物释放较 $\text{pH}<4.5$ 范围时慢且释放速率与pH无关。即在模拟胃液中比在模拟肠液中的释放更快。此外,一定范围内丙烯酸聚合物用量增加将导致释放率降低,通过调节处方用量可以获得理想的可调节的溶出特性。而仅含中性水溶胀性聚合物时,一定pH范围内体外释放与pH无关,可以避免与饮食相关的胃肠道不同部位的剂量倾泻。此专利还提出了多种制备工艺,其中包含了直接压片法、湿法制粒等方法。如果采用直接压片法,鉴于为小规格制剂,应注意避免总混后颗粒转运、

存放和压片过程中可能出现的分层现象。

### 3.3 肠溶微丸胶囊

肠溶微丸胶囊通过微丸的肠溶包衣延迟药物释放时间,避免药物在胃中释放,达到在小肠释放的要求。制备工艺中一般涉及多层包衣技术,如果采用流化床底喷技术,需要对包衣参数进行考察和优化,通常喷液速度、雾化压力、进风量、进风温度、进风湿度等参数对包衣效果均可能产生影响。

以艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(商品名Nexium)为例,FDA公布的说明书<sup>[14]</sup>显示其内容物为肠溶微丸,辅料包括硬脂酸甘油酯、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、硬脂酸镁、C型甲基丙烯酸共聚物、聚山梨酯80、蔗糖丸芯、滑石粉、柠檬酸三乙酯等。艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊说明书中有口服和鼻胃管两种给药方式,并详细列明了给药方法,鼻胃管给药方式概括为打开胶囊,将加水混合后的内容物由注射器经鼻胃管注入胃内。对仿制制剂,通常也要求提供鼻胃管给药的体外对比研究数据,并结合产品的特性进行风险评估。FDA相应个药指南列出了体外鼻胃管研究的一般方法,通常考察沉降体积、粒径分布、回收率、耐酸稳定性等项目<sup>[15-17]</sup>,可以参照相应要求进行试验设计。由于艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊的释放与吸收受pH影响较大,需要考察其在不同水介质(pH5.5、6.5和7.5)中的情况,另外鼻胃管材质和型号、试验规格等也需纳入考虑。

盐酸度洛西汀肠溶胶囊(商品名Cymbalta)的原研专利(CN1128141)<sup>[18]</sup>显示其生产工艺是采用流化床底喷包衣技术对蔗糖丸芯进行上药操作,随后进行多层微丸包衣,包隔离衣、肠溶衣、着色层后灌装胶囊。由于度洛西汀对酸较不稳定,肠溶微丸可以避免其在胃中发生降解。包隔离层为优选的工艺,可以增强丸芯对酸性环境的耐受性,通过抑制药物与肠溶包衣材料的反应以提高稳定性。

## 4 讨论

调释制剂能避免频繁给药并在一定程度上减少血药浓度波动,对提高用药依从性、降低毒副作用起到重要的作用,具有较大的临床应用价值。相对于普通释制剂,调释制剂部分品种的制剂工艺复杂,有一定的技术门槛。在进行其仿制制剂的药学研究时应对参比制剂进行全面的分析,包括释药机理、处方设计思路、产品独有特性等,在处方工艺

筛选研究时结合风险评估对关键质量属性进行充分研究,从而建立良好的质量控制方法和策略。

国家药品集中采购中显示有越来越多的调释剂剂中选,在医疗保障方面,使人民群众以较低价格使用到高质量的高端制剂产品,增加了患者的获益,对降低社会医疗保障成本、提高经济运行效率有促进作用;在医药产业发展方面,调释制剂的降价幅度低于常释制剂,利润空间可能相对较大,企业可以通过自主研发、并购、授权许可、合作开发等多种模式整合资源,增强研发实力,进而促进医药产业发展。目前显示部分企业通过中美双报、中欧双报等多种形式进行调释剂仿制制剂的申报,通过与国际技术标准接轨,提升仿制产品质量,达到与参比制剂的质量和疗效一致。

#### 参考文献:

- [1] Zhang Yajuan, Fang Laiying. Research on the Development and Reform of Centralized Drug Procurement System[J]. China Pharmacy, 2020, 31 ( 21 ) : 2561- 2566.
- [2] 国家医疗保障局. 关于国家组织药品集中采购试点答记者问[EB/OL]. ( 2018-12-08 ) [2021-08-09]. [http://www.nhsa.gov.cn/art/2018/12/8/art\\_21\\_857.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2018/12/8/art_21_857.html).
- [3] Shi Jing, Xu Zhenyu. Common Problems Analyses in the Formulation and Process Research on Consistency Evaluation of Oral Solid Dosage Form[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2019, 28 ( 13 ) : 1561- 1566.
- [4] Liu Longxiao, Xu Xiangning. Preparation of Bilayer-core Osmotic Pump Tablet by Coating the Indented Core Tablet[J]. Int J Pharm, 2008, 352: 225-230.
- [5] FDA. Label of Venlafaxine Extended Release Tablets. [EB/OL]. ( 2017-09-20 ) [2022-01-04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/022104s021lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022104s021lbl.pdf)
- [6] FDA. Chemistry Review(s) [EB/OL]. ( 2009-07-29 ) [2021-08-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2008/022104s000\\_ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022104s000_ChemR.pdf).
- [7] Glenn A M, Marcelo A R, Guido B. Venlafaxine Osmotic Device Formulation: US, 20070077301A1[P].2007-04-05.
- [8] HMA. Public Assessment Report [EB/OL]. [2021-08-09]. [https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DE\\_H\\_3592\\_004\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DE_H_3592_004_PAR.pdf).
- [9] FDA. Label of GLUCOTROL XL [EB/OL]. ( 2018-10-08 ) [2021-08-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/020329s032lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020329s032lbl.pdf).
- [10] ANSM.RCP[EB/OL]. ( 2021-03-09 ) [2021-08-09]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?speid=62611660&typedoc=R&ref=R0369043.htm>.
- [11] О т Д е Б а р о ш е Б р у н о , Д ю ф а н К л о д , В у т р и ш П а т р и к . Matrix Tablet for Sustained Release of Trimetazidine after Oral Administration : CN, CN1302663[P]. 2001-07-11.
- [12] FDA. Label of Mirapex ER [EB/OL]. ( 2020-01-30 ) [2021-08-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022421lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022421lbl.pdf).
- [13] Friedl T, Eisenreich W. Extended Rrelease Tablet Formulation Containing Pramipexole or a Pharmaceutically Acceptable Salt Thereof, Method for Manufacturing the Same and Use Thereof: CN, CN101005830A [P].2007-07-25.
- [14] FDA. Label of NEXIUM [EB/OL]. ( 2020-11-27 ) [2021-08-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/021153s057,021957s024,022101s021lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021153s057,021957s024,022101s021lbl.pdf).
- [15] FDA. Draft Guidance on Eesomeprazole Magnesium [EB/OL]. ( 2018-02 ) [2021-08-09]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Eesomeprazole%20magnesium\\_oral%20DR%20capsule%20pellets\\_NDA%20021153\\_RV11-17.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Eesomeprazole%20magnesium_oral%20DR%20capsule%20pellets_NDA%20021153_RV11-17.pdf).
- [16] Chen Si, Shi Jing. In Vitro Comparison Test for Chemical Solid Oral Generic Drugs Administered by Nasogastric Tubes [J]. J Int Pharm Re, 2020, 47 ( 7 ) : 508- 513.
- [17] Zhao Na, Shi Jing. The Analysis of Unconventional Research Projects and Common Problems in the in Vitro Consistency Evaluation of Oral Solid Generic Drugs[J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56 ( 6 ) : 1739-1744.
- [18] Anderson N R, Oren P L, Ogura T, et al. Duloxetine Enteric Pellets: CN, 1128141 [P].1996-08-07.

( 收稿日期 2021年9月27日 编辑 邹宇玲 )